

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/069945 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/01988**

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Februar 2002 (26.02.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
101 10 772.2 7. März 2001 (07.03.2001) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**
[DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MEADE, Christo-
pher, John, Montague** [GB/DE]; Burgstrasse 104, 55411
Bingen (DE). **PAIRET, Michel** [FR/DE]; August-Ger-
lach-Str. 22, 55442 Stromberg (DE). **PIEPER, Michael,**
Paul [DE/DE]; Selztalstr. 108, 55218 Ingelheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **NOVEL MEDICAMENT COMPOSITIONS ON THE BASIS OF ANTICHOLINERGICS AND PDE IV INHIBITORS**

(54) Bezeichnung: **NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON ANTICHOLINERGIKA UND PDE-IV-
INHIBITOREN**

(57) Abstract: The invention relates to novel medicament compositions on the basis of anticholinergics and PDE IV inhibitors, to
methods for producing them and to the use thereof in the therapy of respiratory tract diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholiner-
gika und PDE-IV-Inhibitoren, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankun-
gen.

WO 02/069945 A2

BEST AVAILABLE COPY

Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika und PDE-IV-Inhibitoren

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
5 von Anticholinergika und PDE-IV-Inhibitoren, Verfahren zu deren Herstellung sowie
deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
10 von Anticholinergika und PDE-IV-Inhibitoren, Verfahren zu deren Herstellung sowie
deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

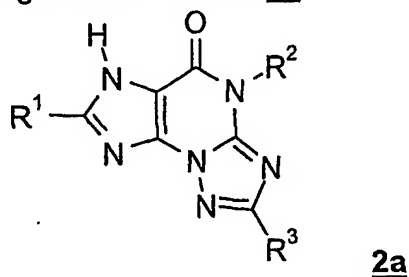
Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt,
insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen
15 und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet werden, wenn ein oder
mehrere, bevorzugt ein Anticholinergikum gemeinsam mit einem oder mehreren,
bevorzugt einem PDE-IV-Inhibitor zur Anwendung gelangen. Aufgrund dieses
synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen
unter geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der sonst üblichen Monotherapie
20 der Einzelverbindungen der Fall ist. Ferner lassen sich dadurch unerwünschte
Nebenwirkungen, wie sie bei der Applikation von PDE-IV-Inhibitoren auftreten
können, vermindern.

Die vorstehend genannten Effekte werden sowohl bei gleichzeitiger Applikation
25 innerhalb einer einzigen Wirkstoffformulierung als auch bei sukzessiver Applikation
der beiden Wirkstoffe in getrennten Formulierungen beobachtet. Erfindungsgemäß
bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation der beiden Wirkstoffbestandteile in einer
einzigen Formulierung.

30 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Anticholinergika 1 Salze
verstanden, die bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
Tiotropiumsalzen, Oxitropiumsalzen und Ipratropiumsalzen, besonders bevorzugt
sind dabei Tiotropiumsalze. In den vorstehend genannten Salzen stellen die
Kationen Tiotropium, Oxitropium und Ipratropium die pharmakologisch wirksamen
35 Bestandteile dar. Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine
Bezugnahme auf vorstehende Kationen durch Verwendung der Bezeichnung 1'
anzusehen. Eine Bezugnahme auf Verbindungen 1 schließt naturgemäß eine
Bezugnahme auf die Bestandteile 1' (Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium) mit
ein.

Unter den im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Salzen 1 sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder
 5 Methysulfat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von allen Salzen 1 das Methansulfonat, Chlorid, Bromid oder Iodid bevorzugt, wobei dem Methansulfonat oder dem Bromid besondere Bedeutung zukommt. Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung sind Salze 1, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid und
 10 Ipratropiumbromid. Besonders bevorzugt ist das Tiotropiumbromid.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter PDE-IV-Inhibitoren (im Folgenden 2) Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline, Roflumilast, Ariflo, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-
 15 4396 (Sch-351591), V-11294A, AWD-12-281 sowie den tricyclischen Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel 2a



wobei

- 20 R^1 C₁-C₅-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder ein 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann;
- R^2 C₁-C₅-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;
- 25 R^3 C₁-C₅-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy oder durch einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann, substituiert sein kann,
- 30 C₅-C₆-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie

gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen
Säureadditionssalze.

Von den vorstehend genannten Verbindungen der Formel 2a gelangen im Rahmen
5 der vorliegenden Erfindung bevorzugt diejenigen Verbindungen der Formel 2a zur
Anwendung in denen

R¹ C₁-C₄-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl,
Piperazinyl, Morpholinyl oder Phenyl;

R² C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;

10 R³ C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy,
C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy, (C₁-C₄-Alkoxy)phenyloxy, Piperazin oder
Pyrrol substituiert sein kann, C₅-C₆-Cycloalkyl oder
gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl,
bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer
15 Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische,
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von den Verbindungen der Formel 2a gelangen im Rahmen der vorliegenden
20 Erfindung bedonders bevorzugt diejenigen Verbindungen der Formel 2a zur
Anwendung in denen

R¹ Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl,
N-Morpholinyl oder Phenyl;

R² Ethyl, Propyl, Allyl oder Butenyl;

25 R³ Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, Phenylethyl,
Phenoxymethyl, Methoxybenzyl oder N-Pyrollylmethyl,

bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in
Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer
Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen
30 Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt gelangen als Komponente 2 diejenigen Verbindungen der
Formel 2a zur Anwendung, in denen

35 R¹ Ethyl, n-Propyl, tert-Butyl, Cyclopentyl, 3-Tetrahydrofuryl, N-Morpholinyl
oder Phenyl;

R² Ethyl oder n-Propyl;

R³ Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, n-Butyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl,
Benzyl, Phenylethyl, Phenoxymethyl, 4-Methoxybenzyl oder

N-Pyrollylmethyl, bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen betrachtet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl oder neo-Pentyl. Gegebenenfalls werden für vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, etc. verwendet.

Als Cycloalkylreste mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen werden Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet. Als Beispiele 5- oder 6-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte heterocyclische Ringe, die ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten können, werden genannt: Furan, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Morpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Pyrazolidin.

Tabelle 1 faßt diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel 2a zusammen, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt in Kombination mit den Verbindungen 1 zum Einsatz gelangen.

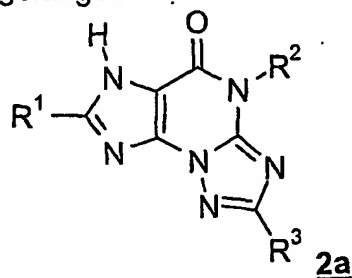


Tabelle 1:

Nr.	R ¹	R ²	R ³
1	Cyclopentyl	n-Propyl	i-Propyl
2	Cyclopentyl	n-Propyl	Ethyl
3	t-Butyl	Ethyl	4-Methoxybenzyl

Fortsetzung Tabelle 1:

Nr.	R ¹	R ²	R ³
4	Cyclopentyl	Ethyl	-CH ₂ CH ₂ Phenyl
5	3-Tetrahydrofuryl	Ethyl	Benzyl
6	Cyclopentyl	n-Propyl	n-Propyl
7	t-Butyl	Ethyl	Benzyl
8	Phenyl	n-Propyl	n-Propyl
9	Cyclopentyl	Ethyl	Benzyl
10	-n-Propyl	-n-Propyl	Benzyl
11	Cyclopentyl	Ethyl	N-Pyrrolylmethyl
12	Cyclopentyl	-n-Propyl	Benzyl
13	Cyclopentyl	-n-Propyl	-t-Butyl
14	Cyclopentyl	n-Propyl	n-Butyl
15	Cyclopentyl	Ethyl	-CH ₂ -OPhenyl
16	N-Morpholinyl	-n-Propyl	Benzyl
17	Cyclopentyl	Ethyl	Cyclohexylmethyl
18	Ethyl	Ethyl	Cyclohexylmethyl
19	n-Propyl	n-Propyl	Cyclopentyl

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 2a kann in Analogie zu der durch den Stand der Technik für einige Vertreter der vorstehend definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) (Tenor et al., *Chem. Ber.* Vol. 97 (1964) S. 1373-1382) beschriebenen Vorgehensweise erfolgen, auf die an dieser Stelle inhaltlich Bezug genommen wird.

Weiterhin bevorzugt ist die Verbindung 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline, Roflumilast, Ariflo und AWD-12-281, wobei AWD-12-281 sowie die vorstehend genannten Verbindungen der Formel 2a als Verbindung 2 erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind.

Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten PDE-IV-Inhibitoren 2 schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

Unter den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von 2 gebildet werden können, werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze

verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Verbindungen 2 die ausgewählt sind
5 aus der Gruppe bestehend aus Acetat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, und Methansulfonat.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2 erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete
10 Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a (auch TG134a genannt), HFA227 (auch TG227 genannt)
15 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen der Arzneimittelkombination bestehend aus 1 und 2 erfolgen.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft dementsprechend ein Arzneimittel,
20 welches eine Kombination aus 1 und 2 enthält.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein oder mehrere Salze 1 und ein oder mehrere Verbindungen 2, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Auch hierbei können die Wirkstoffe entweder
25 gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel, die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches
30 neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff enthält. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff enthält.

35 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1 und 2 zur Herstellung eines therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD),

sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis.

Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1 und 2 zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, durch simultane oder sukzessive Applikation.

In den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 können die Bestandteile 1 und 2 in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate enthalten sein.

Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Verbindungen 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Verbindungen sowie aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkstärke. In der Regel können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die Verbindungen 1 und 2 in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:300 bis 50:1, bevorzugt von 1:250 bis 40:1, liegen. Bei den besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen, die Tiotropiumsalz als Verbindung 1 enthalten, liegen die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 besonders bevorzugt in einem Bereich, in dem Tiotropium 1 und 2 in Verhältnissen von 1:150 bis 30:1, ferner bevorzugt von 1:50 bis 20:1 enthalten sind.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 Tiotropium 1 und PDE-IV-Inhibitor 2 in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten:

1:80; 1:79; 1:78; 1:77; 1:76; 1:75; 1:74; 1:73; 1:72; 1:71; 1:70; 1:69; 1:68; 1:67; 1:66; 1:65; 1:64; 1:63; 1:62; 1:61; 1:60; 1:59; 1:58; 1:57; 1:56; 1:55; 1:54; 1:53; 1:52; 1:51; 1:50; 1:49; 1:48; 1:47; 1:46; 1:45; 1:44; 1:43; 1:42; 1:41; 1:40; 1:39; 1:38; 1:37; 1:36; 1:35; 1:34; 1:33; 1:32; 1:31; 1:30; 1:29; 1:28; 1:27; 1:26; 1:25; 1:24; 1:23; 1:22; 1:21; 1:20; 1:19; 1:18; 1:17; 1:16; 1:15; 1:14; 1:13; 1:12; 1:11; 1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1; 7:1; 8:1; 9:1; 10:1; 11:1; 12:1; 13:1; 14:1; 15:1; 16:1; 17:1; 18:1; 19:1; 20:1.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß 1 und 2 gemeinsam in Dosierungen von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 1 bis 1500µg, ferner bevorzugt von 50 bis 1200µg pro Einmalgabe enthalten sind.

- 5 Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Tiotropium 1' und PDE-IV-Inhibitor 2, daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, 605µg, 610µg, 615µg, 620µg, 625µg, 630µg, 635µg, 640µg, 645µg, 650µg, 655µg, 660µg, 665µg, 670µg, 675µg, 680µg, 685µg, 690µg, 695µg, 700µg, 705µg, 710µg, 715µg, 720µg, 725µg, 730µg, 735µg, 740µg, 745µg, 750µg, 755µg, 760µg, 765µg, 770µg, 775µg, 780µg, 785µg, 790µg, 795µg, 800µg, 805µg, 810µg, 815µg, 820µg, 825µg, 830µg, 835µg, 840µg, 845µg, 850µg, 855µg, 860µg, 865µg, 870µg, 875µg, 880µg, 885µg, 890µg, 895µg, 900µg, 905µg, 910µg, 915µg, 920µg, 925µg, 930µg, 935µg, 940µg, 945µg, 950µg, 955µg, 960µg, 965µg, 970µg, 975µg, 980µg, 985µg, 990µg, 995µg, 1000µg, 1005µg, 1010µg, 1015µg, 1020µg, 1025µg, 1030µg, 1035µg, 1040µg, 1045µg, 1050µg, 1055µg, 1060µg, 1065µg, 1070µg, 1075µg, 1080µg, 1085µg, 1090µg, 1095µg, 1100µg oder 15
ähnliches beträgt. Vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe sind nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen, sondern dienen nur als beispielhaft offenbarte Dosierungen. Selbstverständlich sind beispielsweise auch Dosierungen, die um o.g. Zahlenwerte in einem Bereich von ca. 20
+/- 2,5µg schwanken, von den vorliegenden exemplarisch erläuterten Werten umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen können die Wirkstoffe 1' und 2 in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten sein.

- 35 Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Tiotropium 1' und PDE-IV-Inhibitor 2 enthalten, daß pro Einmalgabe 5µg 1' und 25µg 2, 5µg 1' und 50µg 2, 5µg 1' und 100µg 2, 5µg 1' und 200µg 2, 5µg 1' und 300µg 2, 5µg 1' und 400µg 2, 5µg 1' und 500µg 2, 5µg 1' und 600µg 2, 5µg 1' und 700µg 2, 5µg 1' und 800µg 2, 5µg 1' und 900µg 2, 5µg 1' und 1000µg 2, 10µg 1' und 25µg 2,

10µg 1' und 50µg 2, 10µg 1' und 100µg 2, 10µg 1' und 200µg 2, 10µg 1' und 300µg 2, 10µg 1' und 400µg 2, 10µg 1' und 500µg 2, 10µg 1' und 600µg 2, 10µg 1' und 700µg 2, 10µg 1' und 800µg 2, 10µg 1' und 900µg 2, 10µg 1' und 1000µg 2, 18µg 1' und 25µg 2, 18µg 1' und 50µg 2, 18µg 1' und 100µg 2, 18µg 1' und 200µg 2, 18µg 1' und 300µg 2, 18µg 1' und 400µg 2, 18µg 1' und 500µg 2, 18µg 1' und 600µg 2, 18µg 1' und 700µg 2, 18µg 1' und 800µg 2, 18µg 1' und 900µg 2, 18µg 1' und 1000µg 2, 20µg 1' und 25µg 2, 20µg 1' und 50µg 2, 20µg 1' und 100µg 2, 20µg 1' und 200µg 2, 20µg 1' und 300µg 2, 20µg 1' und 400µg 2, 20µg 1' und 500µg 2, 20µg 1' und 600µg 2, 20µg 1' und 700µg 2, 20µg 1' und 800µg 2, 20µg 1' und 900µg 2, 20µg 1' und 1000µg 2, 36µg 1' und 25µg 2, 36µg 1' und 50µg 2, 36µg 1' und 100µg 2, 36µg 1' und 200µg 2, 36µg 1' und 300µg 2, 36µg 1' und 400µg 2, 36µg 1' und 500µg 2, 36µg 1' und 600µg 2, 36µg 1' und 700µg 2, 36µg 1' und 800µg 2, 36µg 1' und 900µg 2, 36µg 1' und 1000µg 2, 40µg 1' und 25µg 2, 40µg 1' und 50µg 2, 40µg 1' und 100µg 2, 40µg 1' und 200µg 2, 40µg 1' und 300µg 2, 40µg 1' und 400µg 2, 40µg 1' und 500µg 2 oder 40µg 1' und 600µg 2, 40µg 1' und 700µg 2, 40µg 1' und 800µg 2, 40µg 1' und 900µg 2, 40µg 1' und 1000µg 2 appliziert werden.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Tiotropiumbromid bedeutet, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2:

6µg 1 und 25µg 2, 6µg 1 und 50µg 2, 6µg 1 und 100µg 2, 6µg 1 und 200µg 2, 6µg 1 und 300µg 2, 6µg 1 und 400µg 2, 6µg 1 und 500µg 2, 6µg 1 und 600µg 2, 6µg 1 und 700µg 2, 6µg 1 und 800µg 2, 6µg 1 und 900µg 2, 6µg 1 und 1000µg 2, 12µg 1 und 25µg 2, 12µg 1 und 50µg 2, 12µg 1 und 100µg 2, 12µg 1 und 200µg 2, 12µg 1 und 300µg 2, 12µg 1 und 400µg 2, 12µg 1 und 500µg 2, 12µg 1 und 600µg 2, 12µg 1 und 700µg 2, 12µg 1 und 800µg 2, 12µg 1 und 900µg 2, 12µg 1 und 1000µg 2, 21,7µg 1 und 25µg 2, 21,7µg 1 und 50µg 2, 21,7µg 1 und 100µg 2, 21,7µg 1 und 200µg 2, 21,7µg 1 und 300µg 2, 21,7µg 1 und 400µg 2, 21,7µg 1 und 500µg 2, 21,7µg 1 und 600µg 2, 21,7µg 1 und 700µg 2, 21,7µg 1 und 800µg 2, 21,7µg 1 und 900µg 2, 21,7µg 1 und 1000µg 2, 24,1µg 1 und 25µg 2, 24,1µg 1 und 50µg 2, 24,1µg 1 und 100µg 2, 24,1µg 1 und 200µg 2, 24,1µg 1 und 300µg 2, 24,1µg 1 und 400µg 2, 24,1µg 1 und 500µg 2, 24,1µg 1 und 600µg 2, 24,1µg 1 und 700µg 2, 24,1µg 1 und 800µg 2, 24,1µg 1 und 900µg 2, 24,1µg 1 und 1000µg 2, 43,3µg 1 und 25µg 2, 43,3µg 1 und 50µg 2, 43,3µg 1 und 100µg 2, 43,3µg 1 und 200µg 2, 43,3µg 1 und 300µg 2, 43,3µg 1 und 400µg 2, 43,3µg 1 und 500µg 2, 43,3µg 1 und 600µg 2, 43,3µg 1 und 700µg 2, 43,3µg 1 und 800µg 2, 43,3µg 1 und 900µg 2, 43,3µg 1 und 1000µg 2, 48,1µg 1 und 25µg 2, 48,1µg 1 und 50µg 2, 48,1µg 1 und 100µg 2, 48,1µg 1 und 200µg 2, 48,1µg 1 und 300µg 2, 48,1µg 1 und 400µg 2, 48,1µg 1 und

500µg 2, 48,1µg 1 und 600µg 2, 48,1µg 1 und 700µg 2, 48,1µg 1 und 800µg 2,
48,1µg 1 und 900µg 2 oder 48,1µg 1 und 1000µg 2.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die

- 5 Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Tiotropiumbromidmonohydrat bedeutet, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1 und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 6,2µg 1 und 25µg 2, 6,2µg 1 und 50µg 2, 6,2µg 1 und 100µg 2, 6,2µg 1 und 200µg 2, 6,2µg 1 und 300µg 2, 6,2µg 1 und 400µg 2, 6,2µg 1 und
10 500µg 2, 6,2µg 1 und 600µg 2, 6,2µg 1 und 700µg 2, 6,2µg 1 und 800µg 2, 6,2µg 1 und 900µg 2, 6,2µg 1 und 1000µg 2, 12,5µg 1 und 25µg 2, 12,5µg 1 und 50µg 2, 12,5µg 1 und 100µg 2, 12,5µg 1 und 200µg 2, 12,5µg 1 und 300µg 2, 12,5µg 1 und 400µg 2, 12,5µg 1 und 500µg 2, 12,5µg 1 und 600µg 2, 12,5µg 1 und 700µg 2, 12,5µg 1 und 800µg 2, 12,5µg 1 und 900µg 2, 12,5µg 1 und 1000µg 2, 22,5µg 1 und
15 25µg 2, 22,5µg 1 und 50µg 2, 22,5µg 1 und 100µg 2, 22,5µg 1 und 200µg 2, 22,5µg 1 und 300µg 2, 22,5µg 1 und 400µg 2, 22,5µg 1 und 500µg 2, 22,5µg 1 und 600µg 2, 22,5µg 1 und 700µg 2, 22,5µg 1 und 800µg 2, 22,5µg 1 und 900µg 2, 22,5µg 1 und 1000µg 2, 25µg 1 und 25µg 2, 25µg 1 und 50µg 2, 25µg 1 und 100µg 2, 25µg 1
20 und 200µg 2, 25µg 1 und 300µg 2, 25µg 1 und 400µg 2, 25µg 1 und 500µg 2, 25µg 1 und 600µg 2, 25µg 1 und 700µg 2, 25µg 1 und 800µg 2, 25µg 1 und 900µg 2, 25µg 1 und 1000µg 2, 45µg 1 und 25µg 2, 45µg 1 und 50µg 2, 45µg 1 und 100µg 2, 45µg 1 und 200µg 2, 45µg 1 und 300µg 2, 45µg 1 und 400µg 2, 45µg 1 und 500µg 2, 45µg 1 und 600µg 2, 45µg 1 und 700µg 2, 45µg 1 und 800µg 2, 45µg 1 und 900µg 2, 45µg 1 und 1000µg 2, 50µg 1 und 25µg 2, 50µg 1 und 50µg 2, 50µg 1 und
25 100µg 2, 50µg 1 und 200µg 2, 50µg 1 und 300µg 2, 50µg 1 und 400µg 2, 50µg 1 und 500µg 2, 50µg 1 und 600µg 2, 50µg 1 und 700µg 2, 50µg 1 und 800µg 2, 50µg 1 und 900µg 2 oder 50µg 1 und 1000µg 2.

- Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 erfolgt
30 bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1 und 2 in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden.

Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.

- Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und
35 2 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können

die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

5

A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen

Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1 und 2 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

10

Sind die Wirkstoffe 1 und 2 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

15

20

25

30

35

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1 und 2, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren

5 appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1 und 2 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff enthalten, allerdings in
10 Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

15 Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen
20 eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12.

Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend
25 genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg, bevorzugt von 3 bis 20mg, bevorzugt 5 bis 10 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1 und 2 genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

30

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 und 2 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 und 2 in getrennten
35 Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 und 2 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.

Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind

ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur

5 Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227 und Mischungen derselben.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants),
10 Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten. Erfindungsgemäße Aerosole enthalten
15 beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-%, 0,1 bis 2 Gew-%, 0,5 bis 2 Gew-% oder 0,5 bis 1 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2.

Liegen die Wirkstoffe 1 und/oder 2 in dispergierter Form vor weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 µm; bevorzugt
20 von 0,1 bis 5 µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm auf.

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der
25 vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

30 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Kartuschen, die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosolen
35 sind aus dem Stand der Technik bekannt.

C) Treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen

Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und

- 5 Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60
- 10 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprocente werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 und 2, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7; bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder
- 15 organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder
- 20 Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure; Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen
- 25 von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmäckstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

- 30 Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden.

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf

- 35 Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/ 100ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/ 100ml.

Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole
5 - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten

10 Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt enthalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie
15 Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie
20 beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus
25 vorkommende Vitamine oder Provitamine.

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der
30 aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der
35 Wirkstoffkombination aus 1 und 2 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in

der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt
5 zwischen 20 und 30 µL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

10 Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

15 Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der
20 Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil,
25 einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- 30 - einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil
35 mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug

5 genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz
10 besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

15 Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus
20 Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7
25 bis 9 Mikrometern beträgt.

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen
30 mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50
35 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen- bzw. Tröpfchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse

zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu
5 zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste
10 eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO
15 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion
entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es
die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im
20 Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

In den dieser Patentanmeldung beigelegten Figuren 2a/b, die identisch sind mit den
Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit
25 dem die erfindungsgemäßen wässrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

Figur 2a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur
2b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

30 Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des
35 Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der

Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

5

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

10

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet sich das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

15

Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

20

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

25

Die erfindungsgemäße Formulierung kann jedoch auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden.

30

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen gekennzeichnet durch die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus 1 und 2 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende

35

Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

- 5 Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen
- 10 gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.
- 15 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet,
- 20 daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

- Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.
- 25

Ausgangsmaterialien

- 30 Tiotropiumbromid:
Das in den nachfolgenden Formulierungsbeispielen eingesetzte Tiotropiumbromid kann wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 beschrieben, erhalten werden.
- 35 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver kann ebenfalls kristallines Tiotropiumbromidmonohydrat eingesetzt werden. Dieses kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat ist gemäß nachfolgend beschriebener Vorgehensweise erhältlich.

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht.

Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese

- 5 Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Appareateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C
- 10 abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.
- 15 Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromidmonohydrat (86 % d. Th.)

Das so erhaltene kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat wird nach bekannten Verfahren mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der mittleren Teilchengröße bereitzustellen, die den erfindungsgemäßen Spezifikationen entspricht.

20

Formulierungsbeispiele

A) Inhalationspulver:

1)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
AWD-12-281	200
Lactose	4778,3
Summe	5000

25

2)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
AWD-12-281	125
Lactose	4853,3
Summe	5000

3)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid x H ₂ O	22,5
AWD-12-281	250
Lactose	4727,5
Summe	5000

5

4)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
AWD-12-281	250
Lactose	4728,3
Summe	5000

5)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid x H ₂ O	22,5
AWD-12-281	495
Lactose	4482,5
Summe	5000

10

6)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
AWD-12-281	400
Lactose	4578,3
Summe	5000

7)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid x H ₂ O	22,5
Verbindung der Formel 2a	250
Lactose	4727,5
Summe	5000

5 B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

1) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,015
AWD-12-281	0,066
Sojalecithin	0,2
TG134a : TG227 = 2:3	ad 100

10 2) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
AWD-12-281	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

3) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
AWD-12-281	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

4) Suspensionsaerosol:

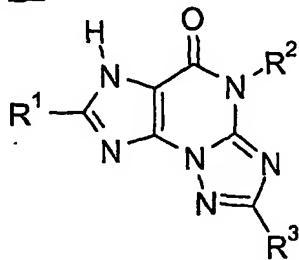
Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
AWD-12-281	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

5) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
Verbindung der Formel 2a	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

Patentansprüche

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Anticholinergika (1) in Kombination mit einem oder mehreren PDE-IV-Inhibitoren (2), gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate, gegebenenfalls in Form der Solvate oder Hydrate sowie gegebenenfalls gemeinsam mit einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff.
- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.
- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß 1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiums Salzen, Oxitropiums Salzen oder Ipratropiums Salzen, bevorzugt Tiotropiums Salzen.
- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß 1 in Form des Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats, bevorzugt in Form des Bromids enthalten ist.
- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline, Roflumilast, Ariflo, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A, AWD-12-281 sowie den tricyclischen Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel 2a

2a

30 wobei

R^1

C₁-C₅-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder ein 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann;

R^2 C₁-C₅-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;
 R^3 C₁-C₅-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy,
 C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy oder durch einen 5- oder 6-gliedrigen,
 gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring, der ein oder zwei
 5 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff
 enthalten kann, substituiert sein kann,
 C₅-C₆-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy
 substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in
 10 Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere
 und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie
 gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen
 Säureadditionssalze.

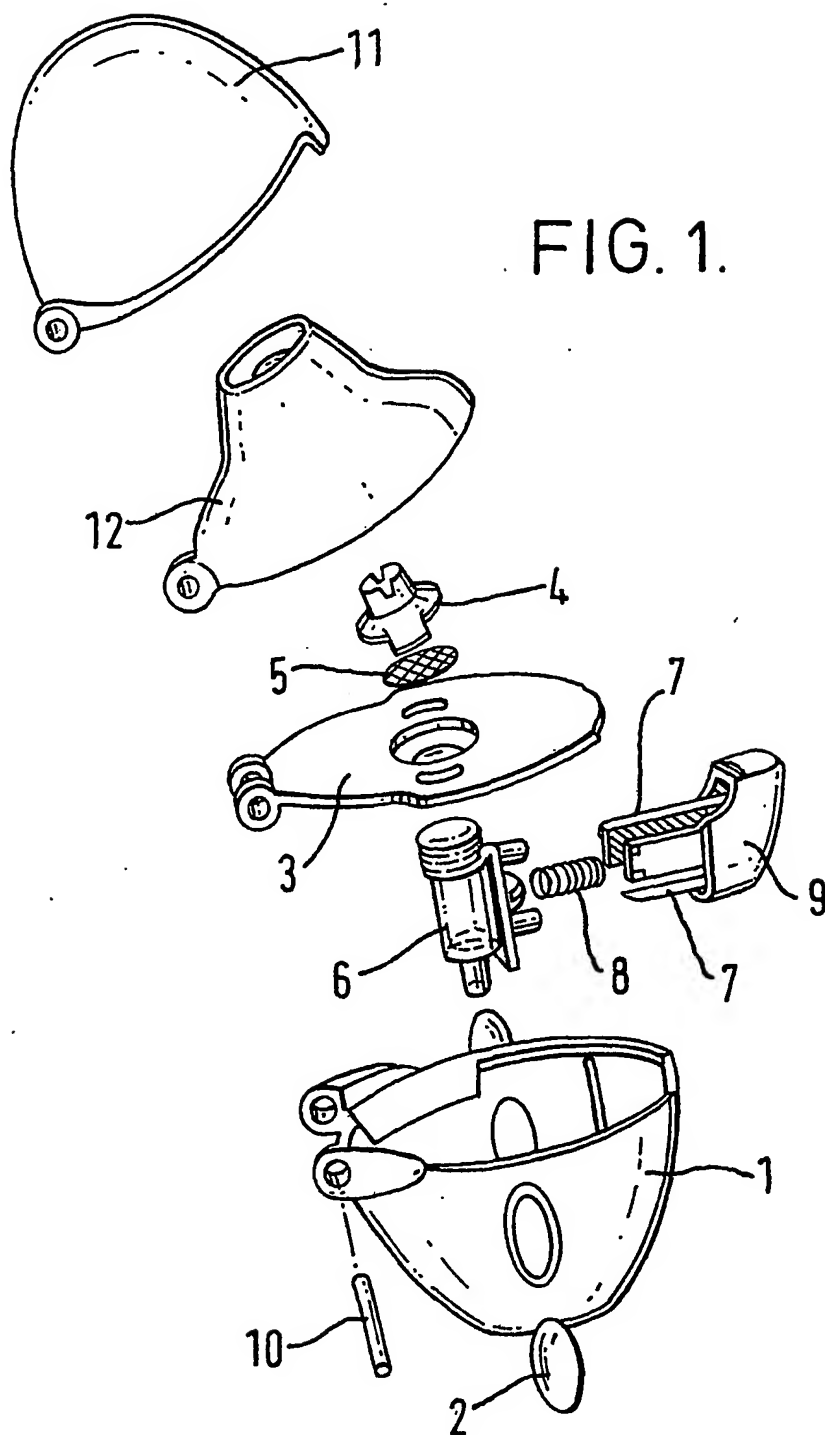
- 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,
 15 daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline,
 Roflumilast, Ariflo, AWD-12-281 sowie den tricyclischen
 Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel 2a.
- 7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
 20 die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 in einem Bereich von 1:300 bis 50:1,
 bevorzugt von 1:250 bis 40:1 liegen.
- 8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet,
 25 daß eine einmaliger Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1
 und 2 von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg entspricht.
- 9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet,
 daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 30 10) Arzneimittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine
 Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver,
 treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder
 -suspensionen handelt.
- 35 11) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es ein
 Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten
 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe
 bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide,
 Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinandenthält.

- 12) Inhalationspulver nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm aufweist.
- 5 13) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 11 oder 12.
- 10 14) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.
- 15 15) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 20 16) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluoridierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.
- 25 17) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 30 18) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 15, 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß es gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel und Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthält.
- 35 19) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten kann.

- 20) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 5 21) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß der pH 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.
- 10 22) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß der pH mittels einer Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure oder Gemischen davon, eingestellt wird.
- 15 23) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthält.
- 20 24) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Co-Solventien Bestandteile enthält, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykoether, Glycerol, 25 Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 30 25) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, Geschmackstoffe, pharmakologisch unbedenkliche Salze und/oder Vitamine enthält.
- 35 26) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der Editinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthält.

- 27) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien, Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin E und Tocopherole enthält.
- 5 28) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 25, 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Verbindungen ausgewählt aus Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoesäure und Benzoaten enthält.
- 10 29) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat enthält.
- 15 30) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid enthält.
- 20 31) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 20 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Konzentrat oder eine sterile gebrauchsfertige Inhalationslösung oder -suspension handelt.
- 32) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 13 in einem Inhalator, bevorzugt im Handihaler.
- 25 33) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 20 bis 30 zur Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren 6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.
- 30 34) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß Anspruch 31 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.
- 35 35) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 31 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen Atemwegserkrankungen.

1 / 3



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/069945 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/4439**,
31/46, 31/522, A61P 11/00 // (A61K 31/46, 31:4439),
31/522, 31/46

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01988

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Februar 2002 (26.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 10 772.2 7. März 2001 (07.03.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **MEADE, Christopher, John, Montague** [GB/DE]; Burgstrasse 104, 55411 Bingen (DE). **PAIRET, Michel** [FR/DE]; August-Gerlach-Str. 22, 55442 Stromberg (DE). **PIEPER, Michael, Paul** [DE/DE]; Selztalstr. 108, 55218 Ingelheim (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 30. Januar 2003

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL MEDICAMENT COMPOSITIONS ON THE BASIS OF ANTICHOLINERGICS AND PDE IV INHIBITORS

(54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON ANTICHOLINERGIKA UND PDE-IV-INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention relates to novel medicament compositions on the basis of anticholinergics and PDE IV inhibitors, and to the use thereof in the therapy of respiratory tract diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika und PDE-IV-Inhibitoren, sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.



WO 02/069945 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/EP 02/01988

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4439 A61K31/46 A61K31/522 A61P11/00 //(A61K31/46,
31:4439), (A61K31/522, 31:46)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	US 2002/052312 A1 (BACH MARK A ET AL) 2 May 2002 (2002-05-02) page 4, column 1, paragraph 37; claims 9,18	
P,X	WO 01 78741 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25 October 2001 (2001-10-25) page 5, line 26-34; claim 2 page 6, line 16 -page 7, line 18; claims 3,4 -/--	1-4, 9-13,15, 16,18, 20,23, 25-35



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

10 September 2002

Date of mailing of the International search report

27/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tard1, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/EP 02/01988

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2001-626119 XP002212897 MATSUMOTO TATSUMI, TARUI NAOKI ET AL.: "new and known furoisoquinoline compounds as phosphodiesterase IV inhibitors" & WO 01 70746 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 27 September 2001 (2001-09-27) abstract</p> <p>---</p>	1,2,35
P,X	<p>WO 02 09689 A (EDELSON JEFFREY D ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US)) 7 February 2002 (2002-02-07) page 6, line 23-25 -page 7, line 3-10 page 8, line 1,2</p> <p>---</p>	1,2,35
P,X	<p>WO 01 57025 A (CHAMBERS ROBERT JAMES ;MAGEE THOMAS VICTOR (US); MARFAT ANTHONY (U) 9 August 2001 (2001-08-09) page 155, line 5,6; claims 9,10</p> <p>---</p>	1-4,35
P,X	<p>WO 01 46151 A (MASTRACCHIO ANTHONY ;MERCK FROSST CANADA INC (CA); DUBE DANIEL (CA) 28 June 2001 (2001-06-28) claims 21,26,27</p> <p>---</p>	1,2,35
X	<p>EP 1 040 829 A (PFIZER) 4 October 2000 (2000-10-04) page 37, line 3-5,42,43,53-55; claim 10</p> <p>---</p>	1-4,9-11
A	<p>DISSE B ET AL: "BA 679 BR, A NOVEL LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC BRONCHODILATOR" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 5/6, no. 52, 1993, pages 537-544, XP008002589 ISSN: 0024-3205 the whole document</p> <p>---</p>	
A	<p>BARNES P J: "NONANTIMICROBIAL ASPECTS OF THERAPY" SEMINARS IN RESPIRATORY INFECTIONS, GRUNE AND STRATTON, ORLANDO,, US, vol. 15, no. 1, 2000, pages 52-58, XP000911165 ISSN: 0882-0546 page 53, column 1, paragraph 2 -page 56, column 1, line 20-40</p> <p>---</p>	

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int al Application No
PCT/EP 02/01988

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>TAVAKKOLI A., REES PJ.: "Drug treatment of Asthma in the 1990s: achievements and new strategies"</p> <p>DRUGS, vol. 57, no. 1, 1999, pages 1-8, XP001098314 ISSN: 0012-6667 page 3, column 2, paragraph 2 page 4, column 2, paragraph 2</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/01988

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002052312	A1	02-05-2002	NONE	
WO 0178741	A	25-10-2001	AU 4853701 A WO 0178741 A1	30-10-2001 25-10-2001
WO 0170746	A	27-09-2001	AU 3955001 A WO 0170746 A1 JP 2001335579 A	03-10-2001 27-09-2001 04-12-2001
WO 0209689	A	07-02-2002	AU 7902301 A WO 0209689 A1	13-02-2002 07-02-2002
WO 0157025	A	09-08-2001	AU 2700301 A WO 0157025 A1	14-08-2001 09-08-2001
WO 0146151	A	28-06-2001	AU 2336201 A WO 0146151 A1 US 6410563 B1 US 2002103226 A1	03-07-2001 28-06-2001 25-06-2002 01-08-2002
EP 1040829	A	04-10-2000	EP 1040829 A2 JP 2000198734 A	04-10-2000 18-07-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen
PCT/EP 02/01988

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4439 A61K31/46 A61K31/522 A61P11/00 //(A61K31/46, 31:4439), (A61K31/522, 31:46)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
T	US 2002/052312 A1 (BACH MARK A ET AL) 2. Mai 2002 (2002-05-02) Seite 4, Spalte 1, Absatz 37; Ansprüche 9,18	
P,X	WO 01 78741 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 5, Zeile 26-34; Anspruch 2 Seite 6, Zeile 16 -Seite 7, Zeile 18; Ansprüche 3,4	1-4, 9-13,15, 16,18, 20,23, 25-35

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

10. September 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/09/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Tardi, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
P,X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2001-626119 XP002212897 MATSUMOTO TATSUMI, TARUI NAOKI ET AL.: "new and known furoisoquinoline compounds as phosphodiesterase IV inhibitors" & WO 01 70746 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 27. September 2001 (2001-09-27) Zusammenfassung ---	1,2,35
P,X	WO 02 09689 A (EDELSON JEFFREY D ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US)) 7. Februar 2002 (2002-02-07) Seite 6, Zeile 23-25 -Seite 7, Zeile 3-10 Seite 8, Zeile 1,2 ---	1,2,35
P,X	WO 01 57025 A (CHAMBERS ROBERT JAMES ;MAGEE THOMAS VICTOR (US); MARFAT ANTHONY (U) 9. August 2001 (2001-08-09) Seite 155, Zeile 5,6; Ansprüche 9,10 ---	1-4,35
P,X	WO 01 46151 A (MASTRACCHIO ANTHONY ;MERCK FROSST CANADA INC (CA); DUBE DANIEL (CA) 28. Juni 2001 (2001-06-28) Ansprüche 21,26,27 ---	1,2,35
X	EP 1 040 829 A (PFIZER) 4. Oktober 2000 (2000-10-04) Seite 37, Zeile 3-5,42,43,53-55; Anspruch 10 ---	1-4,9-11
A	DISSE B ET AL: "BA 679 BR, A NOVEL LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC BRONCHODILATOR" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Bd. 5/6, Nr. 52, 1993, Seiten 537-544, XP008002589 ISSN: 0024-3205 das ganze Dokument ---	
A	BARNES P J: "NONANTIMICROBIAL ASPECTS OF THERAPY" SEMINARS IN RESPIRATORY INFECTIONS, GRUNE AND STRATTON, ORLANDO,, US, Bd. 15, Nr. 1, 2000, Seiten 52-58, XP000911165 ISSN: 0882-0546 Seite 53, Spalte 1, Absatz 2 -Seite 56, Spalte 1, Zeile 20-40 ---	
	--- -/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen
PCT/EP 02/01988

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Belr. Anspruch Nr.
A	<p>TAVAKKOLI A., REES P.J.: "Drug treatment of Asthma in the 1990s: achievements and new strategies"</p> <p>DRUGS, Bd. 57, Nr. 1, 1999, Seiten 1-8, XP001098314 ISSN: 0012-6667 Seite 3, Spalte 2, Absatz 2 Seite 4, Spalte 2, Absatz 2</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/01988

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2002052312 A1	02-05-2002	KEINE	
WO 0178741 A	25-10-2001	AU 4853701 A WO 0178741 A1	30-10-2001 25-10-2001
WO 0170746 A	27-09-2001	AU 3955001 A WO 0170746 A1 JP 2001335579 A	03-10-2001 27-09-2001 04-12-2001
WO 0209689 A	07-02-2002	AU 7902301 A WO 0209689 A1	13-02-2002 07-02-2002
WO 0157025 A	09-08-2001	AU 2700301 A WO 0157025 A1	14-08-2001 09-08-2001
WO 0146151 A	28-06-2001	AU 2336201 A WO 0146151 A1 US 6410563 B1 US 2002103226 A1	03-07-2001 28-06-2001 25-06-2002 01-08-2002
EP 1040829 A	04-10-2000	EP 1040829 A2 JP 2000198734 A	04-10-2000 18-07-2000

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.